

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-287180

(43)Date of publication of application : 11.10.1994

(51)Int.Cl.

C07D231/56

A61K 31/415

A61K 31/415

// A23L 3/3463

A61K 7/00

(21)Application number : 05-098745

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 31.03.1993

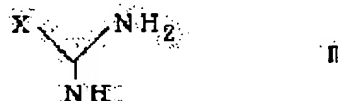
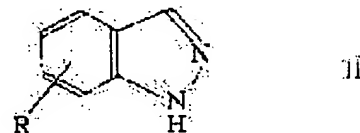
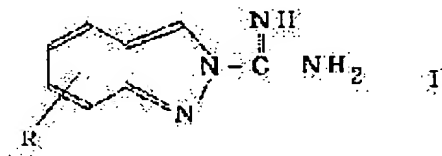
(72)Inventor : NIIGATA KUNIHIRO
MARUYAMA TATSUYA
HAYASHIBE SATOSHI
SHIKAMA HISATAKA
TAKASU TOSHIYUKI
UMEDA MASAKO
HIRASAKI EIKO

(54) AMIDINOIDAZOLE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound, having inhibiting activity against the Maillard reaction and useful for preventing and treating diabetic complications, atherosclerosis, senile cataract, etc.

CONSTITUTION: This compound is expressed by formula I (R is H, OH, nitro, amino or sulfamoyl), e.g. 2H-indazole-2-carboxamidine hydrochloride. Furthermore, the compound expressed by formula I is obtained by reacting an indazole compound expressed by formula II with a halogenoamidine expressed by formula III (X is halogen) in the presence of an acid such as hydrochloric acid in an inert solvent such as THF.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

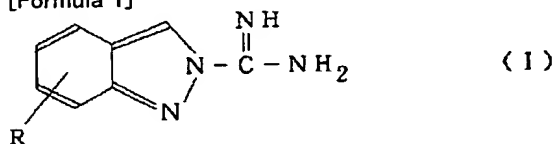
- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] A general formula (I)

[Formula 1]



(The mark in a formula expresses following semantics.)

R: A hydrogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, the amino group, a sulfamoyl group
The amidino indazole derivative come out of and shown, or its salt.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention has the Maillard inhibition activity and relates to an amidino indazole derivative useful for the prevention and/or the therapy of a disease by various diabetic complications and aging, or its salt.

[0002] In recent years, a close-up of the denaturation of the protein by the glucose is greatly taken as one of the onset factors of diabetic complications, and it is considered to originate in the Maillard reaction produced in the living body. They are a series of reactions considered to result in an advance glycosylation end product (AGE: Advanced Glycation End Products) with the decomposition for a Maillard reaction to present [the amino group of protein saccharifies nonenzymatic by the glucose (glycosylation), an AMADORI transition product is formed as an initial glycosylation product, glycosylation advances further, and protein constructs a bridge and denaturalizes, and] brown and be refractory, and difficult for it by the protease. or [that advance of the nonenzymatic glycosylation by this reaction or especially generation of AGE protein has a hyperglycemia condition and the slow metabolic rate] — or the protein part which is not metabolized — remarkable — denaturation, depression, and abnormalities of proteins, such as a diabetic's various protein parts, for example, hemoglobin, serum albumin, the collagen and elastin of a connective tissue, myelin, and eyeball RENZUKURISUTARIN It brings and it is thought that it is one of the causes which start the complication of diabetes mellitus, such as a retinopathy, a nephropathy, a cardio-vascular system failure, neuropathy, and a cataract. Moreover, the Maillard reaction in the living body is considered to be one of the mechanisms of aging, and it is guessed that it is what is closely connected also with the disease by aging. Therefore, it is thought very effective in diseases, such as various diabetic complication and a senile disease, to check a Maillard reaction and to control sthenia and AGE generation of nonenzymatic glycosylation, and the development research of the compound which has Maillard reaction inhibition activity conventionally is tried.

[0003] Conventionally, various things are reported as a compound which has the Maillard inhibition activity. For example, the aminoguanidine, alpha-hydrazino histidine, the lysines, and such mixture given in JP.62-142114, A reported for the first time as a Maillard reaction inhibitor are mentioned. These drugs suppose that it is what checks secondary glycosylation, as a result can control protein bridge formation and AGE generation by reacting with the carbonyl portion of the AMADORI transition product which is an initial glycosylation product, and blocking this portion.

[0004]

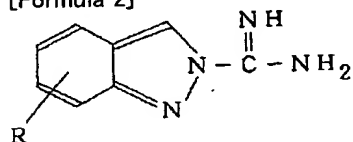
[Problem(s) to be Solved by the Invention] With the conventional Maillard reaction inhibition activity compound, this invention persons completely differed in the chemical structure, invent the amidino indazole derivative which has the effect which was excellent as Maillard reaction inhibitor, and came to complete this invention.

[0005]

[Means for Solving the Problem] That is, this invention is a general formula (I).

[0006]

[Formula 2]



[0007] (The mark in a formula expresses following semantics.)

R: A hydrogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, the amino group, a sulfamoyl group

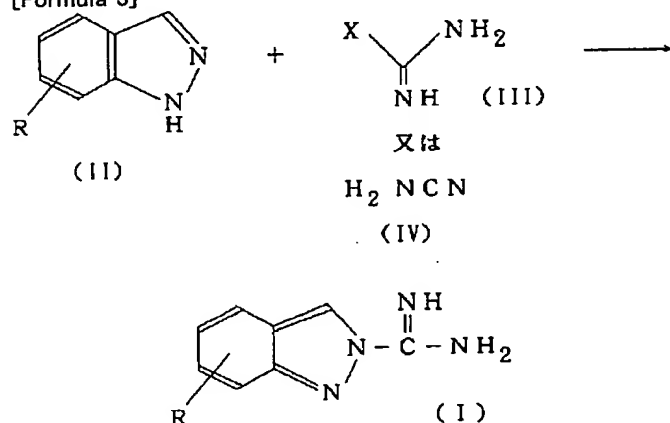
It comes out and they are the amidino indazole derivative shown or its salt. R in this invention compound (I) is a hydrogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, an amino group, and a sulfamoyl group as above-mentioned. R is combinable with the carbon atom of the arbitration on the benzene ring of this invention compound indazole ring.

[0008] Moreover, this invention compound (I) forms an acid and a salt. As this acid, an acid addition salt with organic acids, such as an acid addition salt with mineral acids, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a hydroiodic acid, a sulfuric acid, a nitric acid, and a phosphoric acid, a formic acid, an acetic acid, a propionic acid, butanoic acid, oxalic acid, a malonic acid, a succinic acid, a maleic acid, a fumaric acid, a lactic acid, a malic acid, a tartaric acid, carbonic acid, glutamic acid, and an aspartic acid, is mentioned. Furthermore, isolation of this invention compound (I) may be carried out as material of a hydrate, solvates, such as ethanol, or a crystal polymorphism, and these invention is also included in this invention.

(Manufacturing method) this invention compound can be manufactured with the application of various synthesis methods. Below, the typical manufacturing method is illustrated.

The first process [0009]

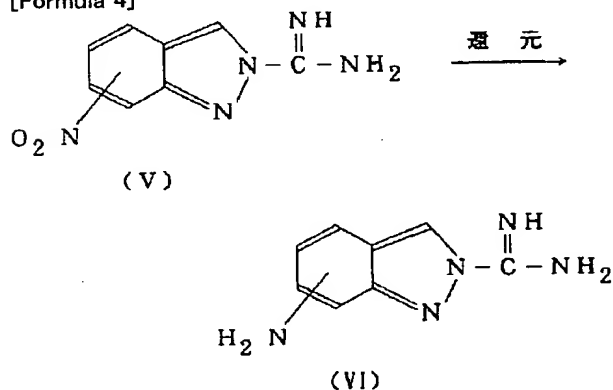
[Formula 3]



[0010] (The mark R in a formula is as aforementioned.) X means a halogen. A chlorine atom, a bromine atom, etc. are mentioned as a halogen atom in X. By the halogeno HORUMU amidine shown by the indazole compound shown by the general formula (II), and the general formula (III), its salt, or the cyanamide (IV), this invention compound (I) performs N-amidino-ized reaction, and is manufactured, this reaction — indazole compound (II) the halogeno HORUMU amidine, its salt (III), or cyanamide (IV) of the reaction equivalent amount — the inside of an inert solvent — warming — it is carried out the bottom thru/or under heating reflux. As an inert solvent, benzene, a tetrahydrofuran (THF), chloroform, ethyl acetate, toluene, 1,4-dioxane, etc. are mentioned. When using it only by the halogeno HORUMU amidine, it is desirable to add acids, such as a hydrochloric acid, bromate, or a nitric acid.

The second process [0011]

[Formula 4]



[0012] this invention compound (VI) is manufactured by returning the nitro compound shown by the formula (V). This reduction reaction is performed to the bottom of ordinary pressure thru/or pressurization under existence of the precious metal catalyst of palladium carbon, platinum oxide, etc. by catalytic reduction in solvents usually used for catalytic reduction, such as a methanol, ethanol, and ethyl acetate, that what is necessary is just to follow a conventional method.

[0013]

[Effect of the Invention] this invention compound (I) or its salt has Maillard reaction inhibition activity, and is useful for the prevention and/or the therapy of arteriosclerosis, the arthrosclerosis, etc. which are considered that cardio-vascular system failures, such as various diabetic complications, for example, a retinopathy, a nephropathy, a coronary artery nature heart disease, peripheral circulatory disturbance, and cerebrovascular disease, the diabetes-mellitus sexual nerosis, a cataract, and a Maillard reaction are involving. Moreover, prevention of the atherosclerosis and the senile cataract which are considered to cause by aging of protein, or cancer, and/or the usefulness as a remedy are also expected. Furthermore, since it is possible to prevent protein bridge formation of a collagen, an elastin, etc., it can also consider as cosmetics or skin external preparations. It is common knowledge that the Maillard reaction relates to deterioration of the protein of not only in the living body but ingesta or a taste object and amino acid, and this invention compound can be used only as functional food for said physic and the cosmetics purpose further again also as Maillard reaction inhibitor of the ingesta containing protein or amino acid, or a taste object.

[0014] (The pharmacology effect) The Maillard reaction inhibition activity of this invention compound is checked by the following experiment methods, and has the outstanding effect.

After having dissolved the Maillard reaction inhibition activity test experiment method lysozyme and the ribose in the 0.1M sodium phosphate buffer solution (pH7.4) containing sodium-azide 3mM so that it might become the concentration of 6mg [ml] /and 100mM(s), respectively, and carrying out incubation for seven days at 37 degrees C, electrophoresis was performed for the constant rate using ejection SDS-PAGE. After electrophoresis, 0.04%Coomassie Brilliant Blue The quantum of the amount of generation of a dimer and a trimer was carried out with the densitometer after dyeing by R-250. It added so that it might be set to 1mM, 3mM, 10mM, or 30mM(s) before an incubation, and the compound of this invention investigated the depressor effect over the dimer and trimer generation in each concentration, and calculated IC50 value.

[0015] (Pharmaceutical preparation-ized matter) The physic constituent which contains one sort, such as a compound shown by the general formula (I), or the salt permitted pharmaceutically, a hydrate permitted pharmaceutically, or two sorts or more as an active principle Usually, using the support and the excipient for pharmaceutical preparation which are used, and other additives, it is prepared by a tablet, powder, a fine grain agent, a granule, a capsule, a pill, liquids and solutions, injections, suppositories, ointment, patches, etc., and a medicine is prescribed for the patient taking-orally-wise or parenterally. although the clinical dose to the Homo sapiens of this invention compound is suitably determined in consideration of a patient's symptom, weight, age, sex, etc. which are applied — usually — an adult — per day, in taking orally, it is 10–200mg preferably, and 0.1–500mg is 1 time about this — it is — a medicine is prescribed for the patient in several steps. Since a dose is changed on condition that versatility, an amount smaller than the above-mentioned dose range may be enough as it. A tablet, powder, a granule, etc. are used as a solid-state constituent for internal use by this invention. In such a solid-state constituent, one or the active substance beyond it is mixed with at least one inactive diluent, for example, a lactose, a mannitol, grape sugar, hydroxypropylcellulose, a microcrystal cellulose, starch, a polyvinyl pyrrolidone, and magnesium aluminometasilicate. The constituent may contain a solubilizing agent like additives other than an inactive diluent, for example, lubricant like magnesium stearate and disintegrator like a calcium carboxymethyl cellulose, a stabilizing agent like a lactose, glutamic acid, or an aspartic acid according to a conventional method. The coat of a tablet or the pill may be carried out as occasion demands with the film of stomach solubility, such as cane sugar, gelatin, hydroxypropylcellulose, and hydroxypropylmethylcellulose phthalate, or enteric material.

[0016] The liquid constituent for internal use contains the inactive diluent generally used, for example, purified water, and ethanol including the opacifier permitted in drugs, a solution agent, suspension, syrups, elixirs, etc. This constituent may contain solubilization thru/or a solubilizing agent, a wetting agent, an adjuvant like suspension, a sweetening agent, a flavor agent, an aromatic, and antiseptics in addition to an inactive diluent. As injections for parenteral administration, the sterile solution agent of aqueous or nonaqueous nature, suspension, and an opacifier are included. As a water solution agent and suspension, distilled water for injections and a physiological saline are contained, for example. As the solution agent of nonaqueous solubility, and suspension, there are propylene glycol, a polyethylene glycol, vegetable oil like olive oil, alcohols like ethanol, polysorbate 80 (trade name), etc., for example. Such a constituent may also contain an additive still like an isotonicizing agent, antiseptics, a wetting agent, an emulsifier, a dispersant, a stabilizing agent (for example, lactose), solubilization, or a solubilizing agent. These are sanitized by the combination or the exposure of filtration and a germicide which lets for example, a bacteria hold filter pass. These manufacture a sterile solid-state constituent again, and they can also use it for sterile water or the sterile solvent for injection before use, dissolving. In addition, when preparing the Maillard reaction inhibitor of this invention as cosmetics or skin external preparations, it blends so that 0.05–10 weight section content of this invention compound (I) or its salt may be carried out to the whole pharmaceutical preparation. Cosmetics and skin external preparations can be prepared with a conventional method using a general cosmetics basis or an external use basis. Moreover, the Maillard reaction inhibitor of this invention can also be prepared as ingesta, a taste object, functional food, etc. with a conventional method.

[0017]

[Example] Hereafter, although an example explains this invention to details further, this invention is not limited to these examples. Moreover, this invention compound obtained in the example shows the chemical structure type in the following table.

The crystal which arose was separated after carrying out the heating reflux of example 1 indazole 940mg and the 920mg of the chloroform amidine hydrochlorides among benzene or THF30ml for 5 hours. This was *****ed from the ethanol-ether and 826mg of 2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN hydrochlorides was obtained.

[0018] Melting point 186–187 degree-C elemental-analysis value (as C8 H9 N4 Cl)

C(%) H(%) N(%) Cl(%)

Theoretical value 48.87 4.61 28.49 18.03 Experimental value 48.59 4.65 28.57 18.24 mass-analysis value (m/z): 160 [(M-HCl) +]

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6 and TMS internal standard)

delta:7.22 (1H, dd, J= 8.5, 7.0Hz), 7.48 (1H, dd, J= 9.0, 7.0Hz), 7.71 (1H, d, J= 9Hz), 7.84 (1H, d, J= 8.5Hz), 9.47 (1H, s), 10.04 (4H, brs) [0019] The following examples 2 thru/or the compound of 7 were obtained like the example 1.

example 2 purpose compound: — 5-nitro-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN hydrochloride raw material compound: — 5-nitroindazole — physicochemical — description — the melting point 193–196 degree-C elemental-analysis value (as C8 H8 N5 O2 Cl)

C(%) H(%) N(%) Cl(%)

Theoretical value 39.77 3.34 28.98 14.67 Experimental value 39.45 3.32 29.25 14.86 mass-analysis value (m/z): 205

[(M-HCl) +]

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6 and TMS internal standard)

9.81 (1H, s) delta:7.87-8.23 (2H, m), 9.06-9.09 (1H, m), 10.26 (4H, brs) [0020] example 3 purpose compound: —

6-nitro-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN hydrochloride raw material compound: — 6-nitroindazole —

physicochemical — description — the melting point 173-175 degree-C elemental-analysis value (as C8 H8 N5 O2 Cl 0.3H2 O)

C(%) H(%) N(%) Cl(%)

Theoretical value 38.90 3.51 28.35 14.35 Experimental value 39.01 3.56 28.24 14.17 mass-analysis value (m/z): 205

[(M-HCl) +]

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6 and TMS internal standard)

delta:7.90 (1H, d, J= 9.5Hz), 8.19 (1H, d, J= 9.5Hz), 8.67 (1H, s), 9.66 (1H, s), 10.30 (4H, brs) [0021] example 4 purpose

compound: — 7-nitro-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN hydrochloride raw material compound: — nitroindazole —

physicochemical — description — the melting point 230-233 degree-C elemental-analysis value (as C8 H8 N5 O2 Cl)

C(%) H(%) N(%) Cl(%)

Theoretical value 39.77 3.34 28.98 14.67 Experimental value 39.67 3.22 28.98 14.56 mass-analysis value (m/z) :

[205(M-HCl)+]

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6 and TMS internal standard)

9.76 (1H, s) delta:7.35-7.54 (1H, m), 8.38-8.59 (2H, m), 10.21 (4H, brs) [0022] example 5 purpose compound: —

5-hydroxy-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN hydrochloride raw material compound: — 5-hydroxy indazole —

physicochemical — description — the melting point 188-191 degree-C elemental-analysis value (as C8 H9 N4 OCl and 1.1H2 O)

C(%) H(%) N(%) Cl(%)

Theoretical value 41.34 4.86 24.10 15.25 Experimental value 41.21 4.74 24.22 15.31 mass-analysis value (m/z) :

[176(M-HCl)+]

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6 and TMS internal standard)

delta:6.87 (1H, d, J= 2Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2 or 9.5Hz), 7.59 (1H, d, J= 9.5Hz), 9.08 (1H, d, J= 1Hz), 9.86 (5H, brs)

[0023] example 6 purpose compound: — 6-hydroxy-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN hydrochloride raw material

compound: — 6-hydroxy indazole — physicochemical — description — the melting point 187-188 degree-C

elemental-analysis value (as C8 H9 N4 OCl and 1.3H2 O)

C(%) H(%) N(%) Cl(%)

Theoretical value 40.71 4.95 23.73 15.02 Experimental value 40.57 4.65 23.98 14.61 mass-analysis value (m/z): 176

[(M-HCl) +]

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6 and TMS internal standard)

delta:6.83 (1H, s), 6.90 (1H, d, J= 9.1Hz), 7.69 (1H, d, J= 9.1Hz), 9.32 (1H, s), 9.82 (4H, br), 10.43 (1H, br) [0024]

example 7 purpose compound: — 7-sulfamoyl-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN hydrochloride raw material

compound: — 7-sulfamoyl indazole — physicochemical — description — the melting point 208-209 degree-C

elemental-analysis value (as eight H10N5 of C O2 SCl, and 0.2H2 O)

C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%)

Theoretical value 34.40 3.75 25.07 11.48 12.69 Experimental value 34.49 3.70 24.73 11.11 12.89 mass-analysis value (m/z): 240 [(MH-HCl) +]

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6 and TMS internal standard)

delta:7.32 (1H, dd, J= 8.6, 7.1Hz), 7.55 (2H, brs), 7.90 (1H, dd, J= 7.1, 0.9Hz), 8.13 (1H, dd, J= 8.6, 0.9Hz), 9.65 (1H, s),

10.20 (4H, br) [0025] Example 85 - 1g of 10% palladium-carbon was added to 4.58g of nitro-2H-indazole-2-cull

BOKISAMIJIN hydrochlorides, and a methanol 100ml solution under ice-cooling, and it stirred for 20 minutes in this

** under the ordinary pressure hydrogen ambient atmosphere. After filtering the reaction solution and removing

insoluble matter, reduced pressure distilling off of the solution was carried out.

[0026] The residue was dissolved in the methanol-ether and the 4-N hydrogen chloride-1,4-dioxane solution was

added. The depositing crystal was separated, it recrystallized from the methanol-ether, and 1.90g of

5-amino-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN 2 hydrochlorides was obtained.

[0027] physicochemical — description — the melting point 177-178 degree-C elemental-analysis value (as eight

H11N5 Cl2 of C, and 0.7H2 O)

C(%) H(%) N(%)

Theoretical value 36.85 4.79 26.86 Experimental value 36.66 4.56 26.90 Mass-analysis value (m/z): 176 [(M-2HCl) +]

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6 and TMS internal standard)

delta:5.80 (3H, br), 7.38 (1H, d, J= 9.5Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (1H, d, J= 9.5Hz), 9.39 (1H, s), 10.00 (4H, br) [0028] The

following examples 9 thru/or the compound of 10 were obtained like the example 8.

example 9 purpose compound: — 6-amino-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN 2 hydrochloride raw material

compound: — a 6-nitro-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN hydrochloride — physicochemical — description — the

melting point 189-191 degree-C elemental-analysis value (as eight H11N5 Cl2 of C, and 0.3H2 O)

C(%) H(%) N(%)

Theoretical value 37.90 4.61 27.62 Experimental value 38.14 4.36 27.81 Mass-analysis value (m/z): 176 [(M-2HCl) +]

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6 and TMS internal standard)

delta:6.96 (1H, d, J= 9.3Hz), 7.08 (1H, s), 7.75 (1H, d, J= 9.3Hz), 7.95 (3H, brs), 9.34 (1H, s), 9.85 (4H, brs) [0029]

example 10 purpose compound: — 7-amino-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN 2 hydrochloride raw material

compound: — a 7-nitro-2H-indazole-2-cull BOKISAMIJIN hydrochloride — physicochemical — description — the melting point 195–198 degree-C elemental-analysis value (as eight H11N5 Cl2 of C, and 0.4H2 O)

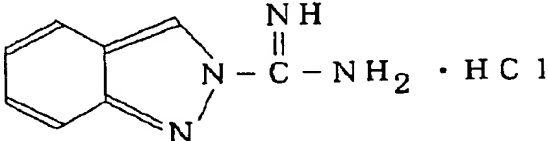
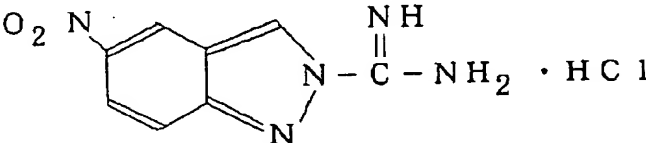
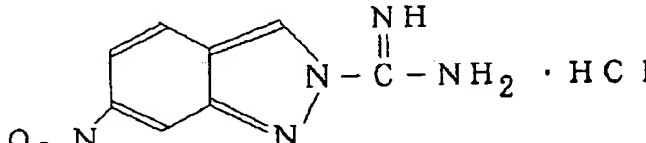
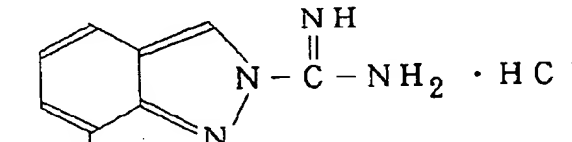
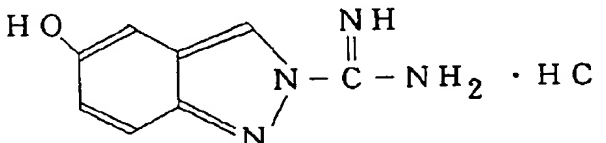
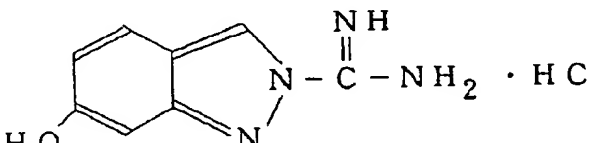
C(%) H(%) N(%) Cl(%)

Theoretical value 37.63 4.66 27.43 27.77 Experimental value 37.71 4.83 27.42 27.62 mass-analysis value (m/z): 176 [(MH-2HCl) +]

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6 and TMS internal standard)

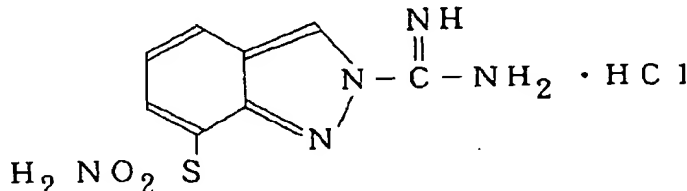
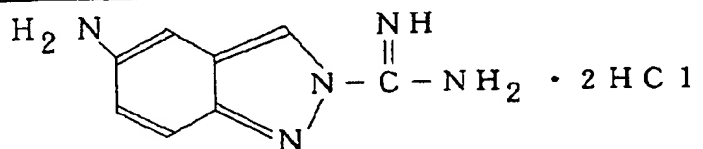
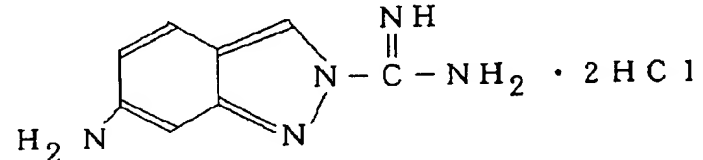
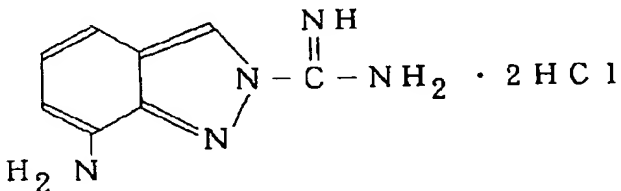
delta:6.66–7.34 (3H, m), 7.68 (3H, brs), 9.34 (1H, s), 9.96 (4H, brs) [0030]

[A table 1]

実施例 No.	化学構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	

[0031]

[A table 2]

実施例 No.	化 学 構 造 式
7	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=N)N.[Cl-]</chem>
8	 <chem>Nc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=N)N.[Cl-].[Cl-]</chem>
9	 <chem>Nc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=N)N.[Cl-].[Cl-]</chem>
10	 <chem>Nc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=N)N.[Cl-].[Cl-]</chem>

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-287180

(43)公開日 平成6年(1994)10月11日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 231/56				
A 6 1 K 31/415	ADP	7431-4C		
	AGZ	7431-4C		
// A 2 3 L 3/3463				
A 6 1 K 7/00		D 9051-4C		
審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全 8 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平5-98745

(22)出願日 平成5年(1993)3月31日

(71)出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72)発明者 新形 邦宏

埼玉県上尾市中分2丁目287

(72)発明者 丸山 龍也

茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ
一筑波311号

(72)発明者 林辺 敏

東京都足立区中川4-43-25 リムジェ
ル・ピエス201

(74)代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

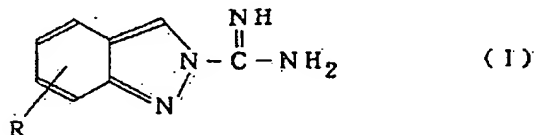
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミジノインダゾール誘導体

(57)【要約】

【構成】 一般式 (I) で示されるインダゾール誘導体
又はその塩。

【化1】



(式中の記号は下記の意味を表わす。)

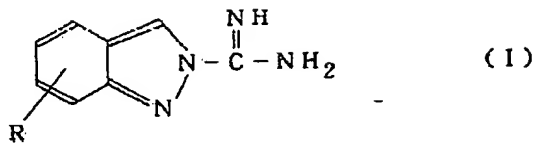
R: 水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、スルファ
モイル基)。

【効果】 メイラード反応を阻害する作用を有し、各種
糖尿病合併症、加齢による疾患の予防及び/又は治療に
有用である。また、化粧品、皮膚外用剤、飲食物、嗜好
物、機能性食品用のメイラード反応阻害剤としても有用
である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(式中の記号は下記の意味を表わす。)

R: 水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、スルファモイル基)

で示されるアミジノインダゾール誘導体又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、メイラード阻害活性を有し、各種糖尿病合併症、加齢による疾患の予防及び/又は治療に有用なアミジノインダゾール誘導体又はその塩に関する。

【0002】 近年、グルコースによる蛋白の変性が、糖尿病合併症の発症要因の一つとして大きくクローズアップされてきており、生体内で生ずるメイラード反応に起因するものと考えられている。メイラード反応は、蛋白のアミノ基がグルコースで非酵素的に糖化(グリコシル化)され、初期グリコシル化生成物としてアマドリ転移生成物が形成され、さらにグリコシル化が進行し蛋白が架橋し変性して、褐色を呈し難溶でプロテアーゼによる分解が困難な、進行グリコシル化最終生成物(AGE: Advanced Glycation End Products)に至ると考えられている一連の反応である。この反応による非酵素的グリコシル化の進行あるいはAGE蛋白の生成は、特に高血糖状態や代謝速度が遅いかあるいは代謝されない蛋白部位で著しく、糖尿病患者の種々の蛋白部位、例えばヘモグロビン、血清アルブミン、結合組織のコラーゲンやエラスチン、ミエリン、眼球レンズクリスタリンなどの蛋白の変性、機能低下や異常をもたらす、網膜症、腎症、心臓血管系障害、神経障害や白内障などの糖尿病の合併症を惹き起こす原因の一つとなっていると考えられている。また、生体内メイラード反応は、老化の機序の一つと考えられており、加齢による疾患とも密接に関連するものと推測されている。従って、メイラード反応を阻害して非酵素的グリコシル化の亢進やAGE生成を抑制することは、糖尿病の各種合併症や老人性疾患などの疾患に極めて有効であると考えられており、従来よりメイラード反応阻害活性を有する化合物の開発研究が試みられている。

【0003】 従来、メイラード阻害活性を有する化合物としては、種々のものが報告されている。例えば、メイラード反応阻害剤として初めて報告された特開昭62-

142114号公報記載のアミノグアニジン、 α -ヒドロラジノヒスチジン、リジンやこれらの混合物が挙げられる。これらの薬剤は、初期グリコシル化産物であるアマドリ転移生成物のカルボニル部分と反応し、該部分をブロックすることにより、二次グリコシル化を阻害し、ひいては蛋白架橋、AGE生成を抑制できるものであるとしている。

【0004】

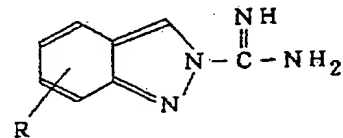
【発明が解決しようとする課題】 本発明者らは、従来のメイラード反応阻害活性化合物とは化学構造を全く異にし、メイラード反応阻害剤としての優れた効果を有するアミジノインダゾール誘導体を創製して本発明を完成させるに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は、一般式(1)

【0006】

【化2】



【0007】 (式中の記号は下記の意味を表わす。)

R: 水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、スルファモイル基)

で示されるアミジノインダゾール誘導体又はその塩である。本発明化合物(1)中のRは前述の通り、水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、スルファモイル基である。Rは、本発明化合物インダゾール環のベンゼン環上の任意の炭素原子と結合することができる。

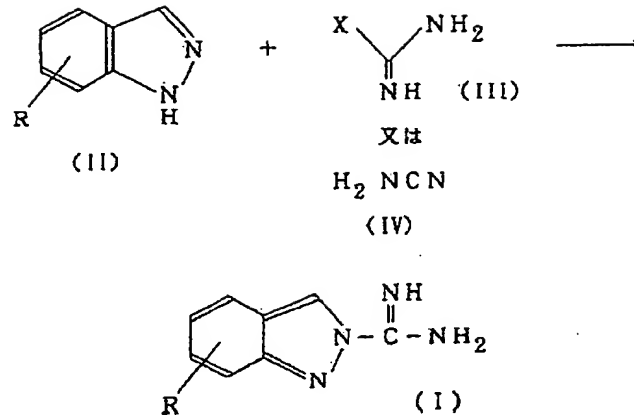
【0008】 また、本発明化合物(1)は、酸と塩を形成する。かかる酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。さらに本発明化合物(1)は、水和物や、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明にはこれらの発明も含まれる。

【製造法】 本発明化合物は種々の合成法を適用して製造することができる。以下に、その代表的な製造法を例示する。

第一製法

【0009】

【化3】

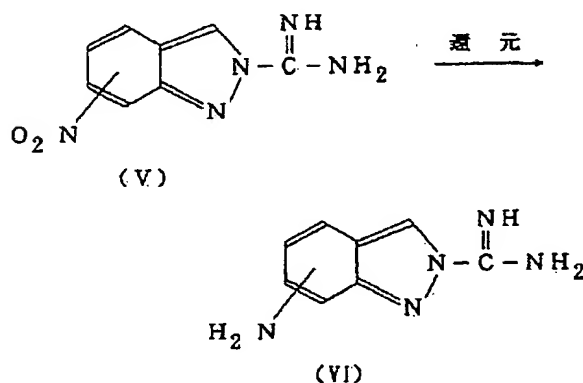


【0010】（式中の記号Rは前記の通りである。Xは、ハロゲンを意味する。）Xにおけるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。本発明化合物（I）は、一般式（II）で示されるインダゾール化合物と一般式（III）で示されるハロゲノホルムアミジンもしくはその塩又はシアナミド（IV）とでN-アミノ化反応を行い製造される。本反応は、インダゾール化合物（II）とその反応対応量のハロゲノホルムアミジンもしくはその塩（III）又はシアナミド（IV）とを不活性溶媒中加温下乃至加熱還流下で行なわれる。不活性溶媒としては例えばベンゼン、テトラヒドロフラン（THF）、クロロホルム、酢酸エチル、トルエン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。ハロゲノホルムアミジンのみで使用する場合は、塩酸、臭酸又は硝酸等の酸を添加することが好ましい。

第二製法

【0011】

【化4】



【0012】本発明化合物（VI）は、式（V）で示されるニトロ化合物を還元することにより製造される。本還元反応は、常法に従えばよく、例えば接触還元ではパラジウム炭素、酸化白金などの貴金属触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチル等通常接触還元を使用される溶媒中で常圧乃至加圧下に行われる。

【0013】

【発明の効果】本発明化合物（I）又はその塩は、メイラード反応阻害活性を有し、種々の糖尿病合併症、例え

ば網膜症、腎症、冠動脈性心疾患や抹消循環障害や脳血管障害などの心臓血管系障害、糖尿病性神経症、白内障やメイラード反応が関与していると考えられている動脈硬化、関節硬化症などの予防及び／又は治療に有用である。また、蛋白の老化によって惹起すると考えられているアテローム性動脈硬化症、老人性白内障や癌の予防及び／又は治療薬としての有用性も期待される。さらに、コラーゲンやエラスチンなどの蛋白架橋を防ぐことが可能であるから、化粧品や皮膚外用剤とすることもできる。さらにまた、メイラード反応が生体内だけでなく、飲食物や嗜好物の蛋白やアミノ酸の劣化に関連していることは周知であり、本発明化合物は前記医薬、化粧品目的のための機能性食品としてだけでなく、蛋白やアミノ酸を含有する飲食物や嗜好物のメイラード反応阻害薬としても利用しうる。

【0014】（薬理効果）本発明化合物のメイラード反応阻害活性は以下の実験方法によって確認され、優れた効果を有する。

メイラード反応阻害活性試験

実験方法

リゾチームとリボースをアジ化ナトリウム3mMを含む0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液（pH7.4）にそれぞれ6mg/ml及び100mMの濃度となるように溶解し、37℃で7日間インキュベーションした後、一定量を取り出しSDS-PAGEを用い、電気泳動を行なった。電気泳動後、0.04% Coomassie Brilliant Blue R-250で染色後、

デンシトメーターにより二量体及び三量体の生成量を定量した。本発明の化合物はインキュベーション前に1mM、3mM、10mM又は30mMとなるように添加し、それぞれの濃度における二量体及び三量体生成に対する抑制効果を調べて、IC₅₀値を求めた。

【0015】（製剤化事項）一般式（I）で示される化合物又は製薬学的に許容されるその塩や製薬学的に許容される水和物などの1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐

剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り経口で0.1～500mg、好ましくは10～200mgであり、これを1回であるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0016】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注*

元素分析値 ($C_8H_9N_4Cl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	48.87	4.61	28.49	18.03
実験値	48.59	4.65	28.57	18.24

質量分析値 (m/z): 160 [(M-HCl)⁺]

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 ・TMS内部標準)

δ : 7.22(1H, dd, J=8.5, 7.0Hz), 7.48(1H, dd, J=9.0, 7.0Hz), 7.71(1H, d, J=9Hz), 7.84(1H, d, J=8.5Hz), 9.47(1H, s), 10.04(4H, brs)

【0019】実施例1と同様にして以下の実施例2乃至※

元素分析値 ($C_8H_8N_5O_2Cl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	39.77	3.34	28.98	14.67
実験値	39.45	3.32	29.25	14.86

質量分析値 (m/z): 205 [(M-HCl)⁺]

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 ・TMS内部標準)

* 射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(商品名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。なお、本発明のメイラード反応阻害薬を化粧品や皮膚外用剤として調製するときは、本発明化合物(1)又はその塩を製剤全体に対し0.05～10重量部含有するように配合する。化粧品や皮膚外用剤は一般的な化粧品基剤や外用基剤を用いて常法により調製することができる。また、本発明のメイラード反応阻害薬は常法により飲食物、嗜好物、機能性食品などとして調製することもできる。

【0017】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。また実施例で得られた本発明化合物は、下表にその化学構造式を示す。

実施例1

インダゾール940mgとクロロホルムアミジン塩酸塩920mgをベンゼン又はTHF30ml中、5時間加熱還流した後、生じた結晶を濾取した。これをエタノール-エーテルから再結晶し、2H-インダゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩826mgを得た。

【0018】融点 186～187℃

※7の化合物を得た。

実施例2

目的化合物: 5-ニトロ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩

原料化合物: 5-ニトロインダゾール

理化学的性状

融点 193～196℃

δ : 7.87-8.23(2H, m), 9.06-9.09(1H, m), 9.81(1H, s), 10.26(4H, brs)

【0020】実施例3

目的化合物・6-ニトロ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩

* 理化学的性状

融点 173-175℃

原料化合物：6-ニトロインダゾール

*

元素分析値 (C₈H₈N₅O₂Cl · 0.3H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	38.90	3.51	28.35	14.35
実験値	39.01	3.56	28.24	14.17

質量分析値 (m/z) : 205 [(M-HCl)⁺]

※ 目的化合物：7-ニトロ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆・TMS内部標準)

δ : 7.90(1H,d,J=9.5Hz), 8.19(1H,d,J=9.5Hz), 8.67(1H,s), 9.66(1H,s), 10.30(4H,brs)

10 原料化合物：7-ニトロインダゾール

理化学的性状

融点 230-233℃

[0021] 実施例4

※

元素分析値 (C₈H₈N₅O₂Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	39.77	3.34	28.98	14.67
実験値	39.67	3.22	28.98	14.56

質量分析値 (m/z) : [205 (M-HCl)⁺]

★ 目的化合物：5-ヒドロキシ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆・TMS内部標準)

δ : 7.35-7.54(1H,m), 8.38-8.59(2H,m), 9.76(1H,s), 10.21(4H,brs)

20 原料化合物：5-ヒドロキシインダゾール

理化学的性状

融点 188-191℃

[0022] 実施例5

★

元素分析値 (C₈H₉N₄OC1 · 1.1H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	41.34	4.86	24.10	15.25
実験値	41.21	4.74	24.22	15.31

質量分析値 (m/z) : [176 (M-HCl)⁺]

☆ 目的化合物：6-ヒドロキシ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆・TMS内部標準)

δ : 6.87(1H,d,J=2Hz), 7.14(1H,dd,J=2,9.5Hz), 7.59(1H,d,J=9.5Hz), 9.08(1H,d,J=1Hz), 9.86(5H,brs)

30 原料化合物：6-ヒドロキシインダゾール

理化学的性状

融点 187-188℃

[0023] 実施例6

☆

元素分析値 (C₈H₉N₄OC1 · 1.3H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	40.71	4.95	23.73	15.02
実験値	40.57	4.65	23.98	14.61

質量分析値 (m/z) : 176 [(M-HCl)⁺]

◆ 目的化合物：7-スルファモイル-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆・TMS内部標準)

δ : 6.83(1H,s), 6.90(1H,d,J=9.1Hz), 7.69(1H,d,J=9.1Hz), 9.32(1H,s), 9.82(4H,br), 10.43(1H,br)

40 原料化合物：7-スルファモイルインダゾール

理化学的性状

融点 208-209℃

[0024] 実施例7

◆

元素分析値 (C₈H₁₀N₅O₂SC1 · 0.2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	34.40	3.75	25.07	11.48	12.69
実験値	34.49	3.70	24.73	11.11	12.89

質量分析値 (m/z) : 240 [(MH-HCl)⁺]

δ : 7.32(1H,dd,J=8.6,7.1Hz), 7.55(2H,brs), 7.90(1H,d,J=7.1,0.9Hz), 8.13(1H,dd,J=8.6,0.9Hz), 9.65(1H,s),

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆・TMS内部標準)

50 10.20(4H,br)

【0025】実施例8

5-ニトロ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩4.58gとメタノール100mlの溶液に、氷冷下、10%パラジウム-炭素1gを加え、常圧水素雰囲気下、同温にて20分間撹拌した。反応溶液を濾過し不溶物を除去した後、溶液を減圧留去した。

【0026】残留物をメタノール-エーテルに溶解し、*

元素分析値 ($C_8H_{11}N_5Cl_2 \cdot 0.7H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	36.85	4.79	26.86
実験値	36.66	4.56	26.90

質量分析値 (m/z): 176 [(M-2HCl)⁺]

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 ・TMS内部標準)

δ : 5.80(3H, br), 7.38(1H, d, J=9.5Hz), 7.65(1H, s), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 9.39(1H, s), 10.00(4H, br).

【0028】実施例8と同様にして以下の実施例9乃至10の化合物を得た。

※ 元素分析値 ($C_8H_{11}N_5Cl_2 \cdot 0.3H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	37.90	4.61	27.62
実験値	38.14	4.36	27.81

質量分析値 (m/z): 176 [(M-2HCl)⁺]

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 ・TMS内部標準)

δ : 6.96(1H, d, J=9.3Hz), 7.08(1H, s), 7.75(1H, d, J=9.3Hz), 7.95(3H, brs), 9.34(1H, s), 9.85(4H, brs)

【0029】実施例10

★ 元素分析値 ($C_8H_{11}N_5Cl_2 \cdot 0.4H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	37.63	4.66	27.43	27.77
実験値	37.71	4.83	27.42	27.62

質量分析値 (m/z): 176 [(MH-2HCl)⁺]

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 ・TMS内部標準)

* 4N塩化水素-1,4-ジオキサン溶液を加えた。析出した結晶を濾取し、メタノール-エーテルより再結晶して5-アミノ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン2塩酸塩1.90gを得た。

【0027】理化学的性状

融点 177-178℃

※実施例9

目的化合物: 6-アミノ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン2塩酸塩

原料化合物: 6-ニトロ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩

理化学的性状

融点 189-191℃

★目的化合物: 7-アミノ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン2塩酸塩

原料化合物: 7-ニトロ-2H-インダゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩

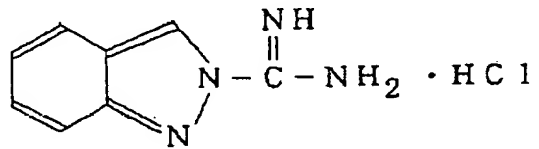
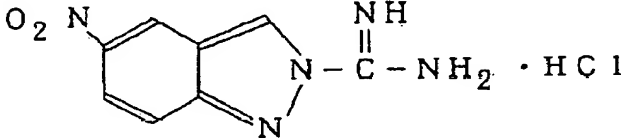
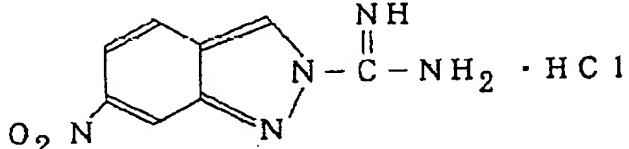
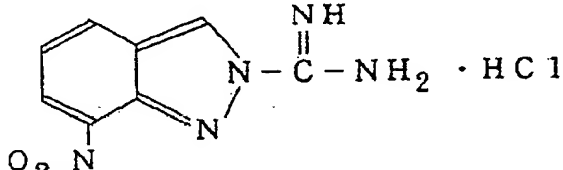
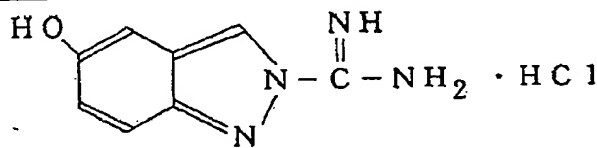
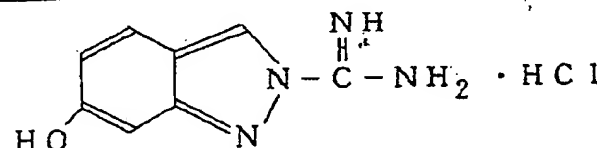
理化学的性状

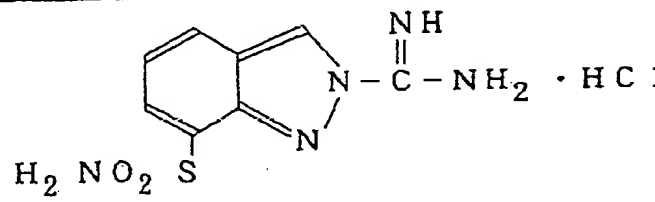
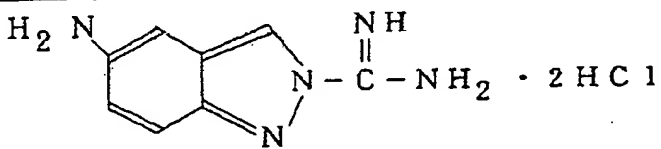
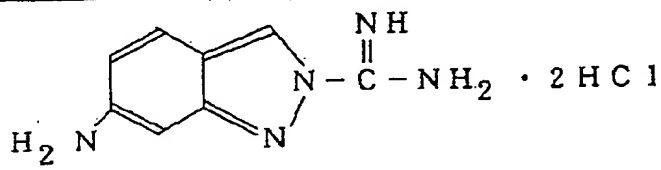
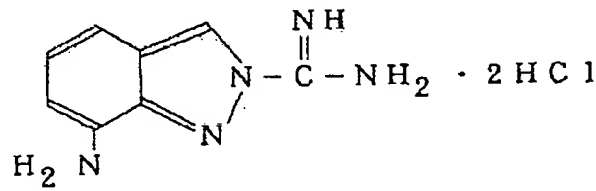
融点 195-198℃

δ : 6.66-7.34(3H, m), 7.68(3H, brs), 9.34(1H, s), 9.96(4H, brs)

【0030】

【表1】

实施例 No.	化 学 构 造 式
1	
2	
3	
4	
5	
6	

実施例 No.	化学構造式
7	
8	
9	
10	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

A 61 K 7/00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(72)発明者 四益 久隆

東京都板橋区加賀 2-3-1 加賀ガーデン
ハイツ420

(72)発明者 高須 俊行

茨城県つくば市二の宮 2-5-9 ルーミ
ー筑波229号

(72)発明者 梅田 雅子

茨城県つくば市二の宮 1-14-2 ポヌー
ルつくば308号

(72)発明者 平崎 詠子

茨城県つくば市二の宮 1-14-2 ポヌー
ルつくば311号